10(9)

X. internationaler medicinischer Congress.

1

# ESSAI

D'UNE

# THÉORIE DE L'INFECTION.

Maladie. Guérison. Immunité. Virus. Vaccins.

Par

**Ch. Bouchard.**



Sonderabdruck
aus den Verhandlungen des X. internationalen medicinischen Congresses.
Verlag von August Hirschwald in Berlin.

Berlin 1890.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.

X. internationaler medicinischer Congress.

# ESSAI

D'UNE

# THÉORIE DE L'INFECTION.

## Maladie. Guérison. Immunité. Virus. Vaccins.

Par

**Ch. Bouchard.**





Sonderabdruck
aus den Verhandlungen des X. internationalen medicinischen Congresses.
Verlag von August Hirschwald in Berlin.

Berlin 1890.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.

# Essai d'une théorie de l'Infection.

## Maladie. — Guérison. — Immunité. — Virus. — Vaccins.

Par

**Ch. Bouchard.**

---

Il est possible, je crois, de formuler aujourd'hui une théorie systématique de la maladie infectieuse avec ses accidents locaux ou généraux, de la guérison, de l'immunité acquise et de l'immunité naturelle. En face de ces conceptions qui visent l'homme ou l'animal, on peut donner aussi la théorie de la virulence et de l'atténuation, ce qui a trait au microbe. Avant d'aborder cette synthèse, il est nécessaire d'analyser les procédés par les quels les microbes peuvent influencer un organisme animal, et les moyens par les quels l'organisme animal peut agir sur les microbes.

### Procédés par lesquels l'organisme animal influence les microbes.

Il est des espèces animales dont le corps, à l'état vivant, ne peut pas permettre le développement de certains microbes; d'autres espèces sont particulièrement favorables à la vie de certaines bactéries. Entre ces termes extrêmes: on observe des degrés innombrables dans l'immunité et dans la receptivité.

L'impossibilité où se trouve tel microbe d'attaquer tel organisme animal ne tient pas nécessairement à la vie de ce dernier, car dans les tissus et dans les humeurs d'animaux rendus réfractaires, on peut constater que le développement de certains microbes est devenu difficile, parfois impossible, même quand ces tissus sont pris sur l'animal mort, même quand ces humeurs extraites de l'organisme sont filtrées et débarrassées de toutes cellules.

Mais il est des ciconstances où la vie de l'animal a une influence manifeste sur la difficulté qu'éprouve le microbe à l'envahir. Je n'en veux pas d'autre preuve que ce simple fait: un animal vivant est réfractaire à une bactérie, qu'elle soit ou non pathogène pour tout autre animal; il meurt et ses tissus ou ses humeurs se trouvent être un excellent milieu de culture pour cette bactérie. Donc l'immunité est quelquefois liée à la vie, d'autre fois elle en est indépendante. C'est dire que l'homme comme les autres animaux n'a pas une arme défensive unique contre les agents infectieux, qu'il assure contre eux son intégrité ou qu'il la rétablit par des procédés multiples.

Je n'ai pas l'intention de faire ici l'exposé et la critique des huit procédés par les quels on a imaginé que les animaux échappent aux

entreprises des microbes. J'en veux retenir deux cependant parce que sur ces deux porte aujourd'hui tout l'effort de la discussion, deux moyens de défense que, dans des vues exclusives, on s'efforce d'opposer l'un à l'autre, tandis que, j'espère le démontrer, ils se trouvent toujours associés et se prêtent d'ordinaire un mutuel appui. Dans l'une des conceptions, l'immunité résulte d'une condition statique, c'est à dire chimique, de l'organisme; dans l'autre, elle est assurée par une condition dynamique, par la participation de la vie, par la mise en jeu d'activités cellulaires. J'ai nommé l'état bactéricide et le phagocytisme. Chacun de ces deux procédés est réellement un moyen de défense de l'organisme et se montre utile soit pour empêcher le développement de la maladie, soit pour activer sa terminaison favorable. Aucun des deux pris isolément n'est capable de garantir ou de rétablir l'intégrité de l'économie. C'est, en général, par le concours et l'association des deux procédés que l'immunité est assurée ou que la guérison s'effectue.

Des deux procédés de défense, l'un est général, je pourrais dire universel, c'est le phagocytisme, l'autre est accessoire et contingent, c'est l'état bactéricide. Mais nous verrons bientôt que, dans l'immunité acquise, c'est grâce à l'état bactéricide seulement que le phagocytisme peut s'effectuer et que, sans l'état bactéricide, il n'y aurait ni guérison ni vaccination, la tendance au phagocytisme, l'effort curateur se trouvent entravé ou empêché jusqu'au moment où s'opère la transformation chimique des humeurs de l'individu malade. A ce moment, le milieu étant changé, la bactérie pathogène va se modifier à son tour et perdre l'une de ses propriétés par laquelle elle avait su se soustraire jusque là à l'action destructive des cellules animales. L'importance de l'état bactéricide, cette condition de défense que je dis accessoire et contingente, grandit donc en face du phagocytisme que je disais être le moyen de protection général, universel. Il se trouve que le phagocytisme qui est une fonction constante dans l'état de santé, ne l'est plus dans l'état de maladie et qu'il ne s'exerce que contre les microbes non pathogènes ou contre les microbes pathogènes atténués. Sans doute. Mais qu'est-ce qui fait qu'un microbe n'ost pas pathogène? C'est souvent, comme je vais bientôt l'établir, qu'il est dépourvu d'une certaine sécrétion dont le produit empêche les vaisseaux de laisser sortir les leucocytes. Et qu'est-ce qui fait qu'un autre microbe est pathogène? C'est souvent qu'il possède cette sécrétion dont le produit s'oppose à la diapédèse et par conséquent au phagocytisme.

## Phagocytisme.

Dans toute la série des êtres du règne animal, une détérioration locale provoque dans la partie lésée ou menacée une accumulation des cellules mésodermiques qui affluent vers le foyer du mal et le circonscrivent, qui englobent et dissolvent quelquefois les particules nuisibles. Ce rôle, chez les vertébrés, est accompli par des cellules capables de migration, par les globules blancs du sang ou par les leucocytes de la lymphe; il est complété par les cellules fixes de certains tissus. L'acte primordial, c'est donc la sortie des cellules blanches du sang ou de la lymphe en dehors des espaces où elles sont normalement contenues.

Le passage des globules blancs du sang des vaisseaux dans les interstices du tissu environnant, quand il se fait avec quelque abondance, est toujours un acte pathologique provoqué par une irritation locale de la partie dans laquelle s'opère la diapédèse. Les particules solides ne provoquent pas seules la diapédèse qui est également sollicitée par certaines substances liquides ou dissoutes, essences, diastases, alcaloïdes, etc. C'est par l'intermédiaire de telles substances que bon nombre de microbes pathogènes ou non déterminent la sortie des globules blancs en dehors des vaisseaux.

A côté de cette diapédèse pathologique des globules blancs du sang à noyaux multiples, provoquée par l'irritation locale que déterminent certains microbes, il s'effectue normalement et constamment une migration de cellules lymphatiques à noyau unique vers la surface du tégument interne. Cela s'observe spécialement dans des points où malgré l'intégrité du revêtement épithélial, des particules ténues et en particulier des microbes peuvent, sans effraction, passer de la surfauce muqueuse dans la profondeur du tissu sous-jacent; cela a lieu dans les alvéoles pulmonaires, sur les amygdales, sur les plaques de Peyer. Les microbes entrent, cela est indubitable, mais normalement ils ne vont pas au delà du fond du tissu lymphatique sous muqueux; et dès qu'on constate leur présence, même dans les interstices des cellules épithéliales, ils sont déjà inclus dans des cellules lymphatiques. Avec ces cellules, quand parfois elles rebroussent chemin, ils peuvent gagner la profondeur du tissu lymphoïde. En général, dans ce trajet, les microbes subissent une dégénérescence qui s'accuse davantage à mesure qu'ils s'éloignent de la surface épithéliale et qui peut aller jusqu'à la mort et même à la dissolution. Certains microbes pathogènes sont capables de franchir les surfaces pulmonaire ou intestinale saines et échappent à cette destruction; mais par le mécanisme que je viens d'indiquer, l'entrée du sang, dans les conditions normales, est interdite aux microbes si nombreux des cavités respiratoire et digestive, aux microbes non pathogènes d'abord, mais aussi aux pyogènes et au streptocoque capsulé de la pneumonie qui sont nos hôtes habituels et habituellement inoffensifs.

Hippocrate savait et c'est une notion qu'il avait reçue en héritage de ce qu'il appelait déjà l'ancienne médecine, que le froid est cause de maladies aiguës, fébriles, nous dirions aujourd'hui de phlegmasies infectieuses, amygdalites, pneumonies, pleurésies, arthrites, etc. Le froid, dans ces cas, n'a pas apporté un microbe du dehors et n'a pas produit la solution de continuité par où aurait pu pénétrer l'une de nos bactéries familières; mais il a pu troubler la série des actes par les quels les cellules lymphatiques arrêtent et détruisent les microbes pathogènes, nos commensaux, quand ils tentent de forcer les barrières et de passer de nos surfaces tégumentaires dans nos tissus ou dans nos humeurs. Je pense avoir établi expérimentalement la réalité de cette interprétation.

Comme beaucoup d'autres, j'ai vérifié l'exactitude de cette affirmation de Pasteur que le sang normal ne renferme pas de bactéries; mais j'ai réussi à provoquer, sans vulnération, l'apparition rapide de microbes dans le sang d'animaux sains en soumettant ces animaux à l'application des causes qui provoquent chez l'homme le développement

des maladies infectieuses dites spontanées, de celles qui sont causées par ces microbes pathogènes qui habitent nos cavités et qui restent inoffensifs jusqu'au jour où quelque cause banale rend possible leur pénétration et leur pullulation. J'ai voulu d'abord agir avec le froid intense. Des cobayes sont plongés dans l'eau froide. En moins d'une demi-heure, leur température rectale peut descendre à 31° et le plus souvent l'animal meurt incapable de surmonter ce collapsus. Le sang des animaux soumis à cette brusque et intense réfrigération, semé sur milieux nutritifs, est resté stérile. Je fis alors cette réflexion que la douche ou le bain froid ne sont pas chez l'homme cause de pneumonie, tandis qu'on voit cette maladie apparaître à la suite d'un refroidissement modéré, mais graduel et prolongé. Je provoquai alors la réfrigération, chez un grand nombre d'animaux, par l'immobilisation, par le séjour dans la glacière, par la faradisation cutanée, par le vernissage. Au bout de deux heures, chez un animal sur quatre, parfois chez un sur trois, une goutte de sang mise en culture donne des colonies bactériennes.

L'inanition qui n'a pas été prolongée au delà de vingt quatre heures n'a donné que des résultats négatifs.

Dans une expérience de Charrin et Roger où ils avaient pensé d'abord étuder l'action du surmenage, un cobaye maintenu pendant quatre heures dans une roue comparable à celle des cages d'écureuil et animée d'un mouvement continu de rotation, avait un sang tellement envahi que'une seule goutte donna huit colonies bactériennes. Il ne s'agissait pas là de surmenage: l'animal avait été passif; il n'avait pas couru mais avait été roulé pendant quatre heures. L'action de la frayeur et des chocs avaient provoqué un véritable état d'arrêt des actes nutritifs qui se traduisait par l'abaissement de la température. Au moment de la prise du sang, le thermomètre ne montait dans le rectum qu jusqu'à 34°.

Les influences nerveuses inhibitoires entravent donc le phagocytisme normal qu'accomplissent dans l'épaisseur du tégument interne, les cellules lymphatiques aux prises avec les microbes pathogènes, qui vivent sur nos surfaces sans nous nuire. La suspension passagère du phagocytisme normal a pour effet de permettre à ces microbes de passer du poumon, du pharynx ou de l'intestin dans le sang. Nous verrons que des causes nerveuses du même ordre entravent aussi le phagocytisme pathologique, celui qu'accomplissent dans l'intimité des tissus les globules blancs du sang; et que, du même coup, la maladie infectieuse s'aggrave ou se généralise.

Qu'on le considère dans les conditions normales ou dans les conditions phathologiques, le phagocytisme est l'une des manifestations de la nature médicatrice l'une des modes de l'effort naturel préservateur et curateur. L'envahissement de l'organisme par certains microbes empêche, ou amoindrit, ou retarde cet effort. Cette entrave est l'une des causes qui rendent la maladie infectieuse possible ou grave ou durable.

### État bactéricide.

L'état bactéricide est le second moyen par lequel l'organisme animal résiste à l'invasion des bactéries ou triomphe de celles qui ont

réussi à le pénétrer. J'entends par état bactéricide non pas seulement ce qui tue ou dissout les microbes, mais ce qui ralentit leur croissance ou leur multiplication, entrave leur nutrition, amoindrit leurs fonctions.

De même que je ne suis pas entré dans le détail de la découverte de Conheim ni de celle de Metchnikof, de même je ne rappellerai pas les faits de Grohmann, de Fodor, de Flügge, de Nuttal, de Nissen, de Petruchki, de Buchner, sur lesquels à été fondée la notion de l'état bactéricide des humeurs normales d'un certain nombre d'animaux sains. Quand on sait quelles minimes différences dans la composition chimique des milieux inertes rendent plus ou moins active la végétation des microbes; quand on peut par l'addition ou la soustraction de faibles doses d'une substance chimique arrêter toute manifestation de la vie bactérienne ou la laisser subsister en imposant au végétal des modifications considérables dans la rapidité de sa pullulation, dans sa forme, dans ses fonctions et en particulier dans celles de ses fonctions chimiques qui constituent sa virulence; quand on fait ainsi subir à la bactérie des dégénérescences ou des atténuations qui peuvent se continuer héréditairement pendant un temps plus ou moins long même quand on la replace dans son milieu accoutumé; quand, par d'autres modifications du milieu inerte, on peut au contraire augmenter l'intensité de la vie du microbe, restituer et même exalter sa virulence, on comprend que les variations dans la composition des humeurs des animaux vivants puissent produire les mêmes résultats. Et en effet, pour des raisons purement chimiques et nullement dynamiques, suivant les humeurs et les espèces ou les races animales qui fournissent ces humeurs, les bactéries qu'on y sème peuvent être tuées et même dissoutes, ou simplement empêchées dans leur développement; ou bien elles peuvent atteindre un trés-haut degré d'intensité dans leur vie et leur fonctionnement; enfin entre ces deux extrêmes elles peuvent présenter tous les degrés de l'atténuation ou de l'exaltation. Un certain nombre de ces résultats ont été obtenus par la culture de bactéries par pathogènes dans des humeurs animales débarrassées de toute cellule.

Mais ces faits si intéressants expliquent-ils pourquoi telle maladie infectieuse se développe facilement dans telle espèce animale et ne peut se réaliser chez telle autre? Nullement.

Metchnikof et Hesse ont dit avec raison, que le sang des animaux naturellement réfractaires à un microbe peut être un bon milieu de culture pour ce microbe. Lubarsch a fait les mêmes constatations; mais il a reconnu de plus, et après lui Charrin et Roger, que le sang d'animaux non réfractaires à un microbe peut être bactéricide pour ce microbe. Ces faits paradoxaux prouvent que l'immunité naturelle ne dépend pas de l'état bactéricide et que la réceptivité n'est pas liée à l'absence d'état bactéricide. C'est pour l'immunité acquise que l'état bactéricide prend toute son importance.

Metchnikof sème la bactéridie charbonneuse dans le sang d'animaux vaccinés: la culture se développe bien, mais ne tue pas les animaux non réfractaires auxquels on l'inocule; la culture faite dans le sang d'animaux non réfractaires ou d'animaux naturellement réfractaires se développe également mais conserve sa virulence. Metchnikof a pu penser que cette atténuation produite par le sang

des vaccinés était due à l'action des leucocytes qui exerceraient, même dans le sang extravasé, leur action défavorable aux microbes. J'interprète autrement cette mémorable expérience: j'y vois la première démonstration de ce fait que la maladie infectieuse, quand elle n'est pas mortelle, produit, en même temps que l'immunité, une modification durable des humeurs qui les rend bactéricides, c'est-à-dire capables de produire, si on l'y sème, l'atténuation d'un microbe de la même espèce que celui qui a produit la maladie J'y vois encore la preuve que cet état bactéricide qui se développe en même temps que l'immunité acquise diffère, au moins par le degré, de celui que présentent naturellement les humeurs d'animaux sains, qu'ils soient ou non réfractaires. Gamaleïa a fait une constatation analogue. Il avait déjà reconnu que le bacille charbonneux inoculé au mouton très vacciné provoque l'oedème sans diapédèse et que cependant il se détruit dans cet oedème. Dans une autre expérience, il sème le bacillus-anthracis dans l'humeur aqueuse extraite des deux yeux d'un mouton qui avait été vacciné dans la chambre antérieure de l'un des yeux; il n'obtient qu'une végétation grêle, analogue au virus atténué, et cela est vrai pour l'humeur aqueuse de l'oeil non inoculé, comme pour celle de l'oeil inoculé. La virulence dans d'autres expériences analogues lui parut amoindrie.

Charrin et Roger ont reconnu que, tandis que le sérum sanguin du lapin est un milieu favorable au bacille pyocyanique, le sérum du lapin vacciné est bactéricide pour ce microbe qui s'y développe assurément, mais tardivement et peu abondamment, avec des formes grêles, sans sécréter de pyocyanine, et qui, transporté ensuite dans un milieu plus favorable, se montre encore incapable, pendant plusieurs générations, de recouvrer l'intégrité de ses sécrétions.

Charrin a pu établir que l'atténuation subie par l'agent infectieux quand on le sème in vitro dans les humeurs de l'animal vacciné, se produit également et, sans doute, par le même procédé, quand le microbe est introduit dans le corps de l'animal vacciné vivant. Charrin a vu également, avec Gamaleïa, en se servant du bacille pyocyanique, ce que Emmerich et di Matteï avaient déjà reconnu pour le bacille du rouget, que l'atténuation dans le corps des vaccinés se fait avec une extrême rapidité.

Charrin a encore constaté que cette atténuation du microbe virulent se fait spontanément dans le corps de l'animal malade, quand la maladie infectieuse guérit. On sait que si le bacille pyocyanique peut tuer en vingt-quatre heures, le même bacille puisé, au même instant, dans la même culture, doué par conséquent de la même virulence, provoquera une maladie beaucoup plus longue, capable de se terminer par la guérison, à la condition que la culture soit injectée sous la peau ou que la quantité de culture injectée dans les veines ait été très-faible; on sait aussi que cette maladie confère l'immunité à l'animal guéri; on sait encore que cette immunité s'accompagne de l'état bactéricide des humeurs; enfin j'ai démontré que cet état bactéricide existe déjà pendant la maladie. Chez un lapin inoculé avec de petite doses de bacille pyocyanique virulent et qui présente la forme chronique et curable de la maladie, Charrin prélève chaque jour une goutte de sang

qu'il dépose sur la gélose nutritive. Pendant les premiers jours, la culture est riche en pyocyanine; puis dans les cultures suivantes le bacille qui se développe encore ne produit plus la pyocyanine, il sécréte seulement le pigment verdâtre qui ne se laisse pas dissoudre dans le chloroforme; on arrive enfin à des atténuations de la fonction chromogène et en même temps de la fonction virulente tellement profondes qu'il faut de nombreuses cultures faites successivement sur milieux très-riches, pour rendre au microbe ses fonctions perdues.

Tout est microbicide dans le corps des vaccinés, les solides comme les humeurs constituantes. Roger détache les deux membres postérieurs chez deux cobayes, l'un vacciné par le bacille du charbon symptomatique, l'autre sain. Dans un des membres provenant de chaque animal il injecte la culture virulente et place les quatre membres à l'étuve. Le lendemain, la cuisse inoculée provenant du cobaye sain est emphysémateuse et crépite sous le doigt. Il n'y a pas de gaz dans la cuisse inoculée provenant du cobaye vacciné; il n'y en a pas dans les membres non inoculés provenant, l'un du cobaye sain, l'autre du cobaye vacciné. Comme on pourrait dire que les tissus sont rendus bactéricides par le sang qu'ils contiennent, Roger répète, avec les mêmes résultats, son expérience en ayant soin de faire passer, immédiatement après la mort, un courant d'eau salée par l'aorte des deux animaux, les veines étant largement ouvertes.

On a déjà donné pour cinq microbes la preuve que la vaccination produit l'état bactéricide: cela semble résulter, pour le bacille du charbon, des expériences de Gamaleïa et de Nuttal; cela a été établi pour le bacille pyocyanique par Charrin et Roger, pour le bacille du charbon symptomatique par Charrin et Roger, pour le vibrion cholérique par Zässlein, pour le vibrion de Metchnikof par Behring et Nissen. Plusieurs de ces expérimentateurs ont reconnu que l'état bactéricide produit par un microbe peut nuire aussi au développement de quelques autres microbes.

J'ai indiqué sommairement les conditions qui permettent à l'homme d'agir sur les microbes. Passons à l'examen des procédés à l'aide desquels les microbes peuvent agir sur l'homme.

## Procédés par lesquels les microbes influencent l'organisme animal.

De même que j'ai laissé dans l'ombre les hypothèses par lesquelles on a pensé expliquer la réaction de l'organisme animal contre les agents pathogènes, quand ces hypothèses ne reposaient pas sur une base expérimentale digne d'être discutée, de même je négligerai l'examen d'autres théories également hypothétiques qui ont prétendu éclairer l'action qu'exercent certains microbes sur l'économie vivante.

Une notion me paraît acquise: c'est que les bactéries agissent sur les animaux par les matières qu'elles sécrètent. L'intensité de cette action chimique est proportionelle à la masse de la substance chimique qui la produit. Cette assertion semble aller à l'encontre de la distinction admise entre la virulence et l'intoxication; et l'on ne manquera pas d'objecter qu'une bactérie unique qui pèse tout juste la millionnième partie d'un millième de milligramme, peut causer la

maladie et la mort, et que la matière sécrétée par cette seule cellule bactérienne est certainement incapable de produire le moindre effet. Sans doute, mais il faut tenir compte de la multiplication des microbes; cette multiplication se fait avec une vitesse qui peut ne pas paraître très-grande, mais qui suffit pourtant à augmenter leur nombre suivant une progression qui devient bientôt vertigineuse. Buchner et Riedlin estiment que le vibrion cholérique met pour doubler un temps qui varie entre 19 et 40 minutes. A ce compte un seul vibrion pourrait en engendrer un milliard en moins de dix heures. Grâce à cette pullulation les produits bactériens arrivent à constituer une masse qui n'est plus négligeable. Ces produits même pour une seule espèce bactérienne sont nombreux: la chimie commence à les discerner, la physiologie n'a pas attendu qu'ils fussent isolés pour étudier leurs actions. On connaît aujourd'hui huit propriétés physiologiques des produits bactériens par lesquels les microbes pathogènes peuvent influencer les organismes animaux: je dis huit propriétés et non huit substances différentes.

Sécrétions bactériennes qui provoquent la diapédèse.

Par les matières qu'ils sécrètent, certains microbes pathogènes peuvent produire localement une action défavorable sur les tissus et les adapter ainsi à leurs besoins; leurs diastases peuvent hydrater, dédoubler la substance des cellules et amener leur dissolution ou leur mortification. Mais le plus souvent leur action chimique n'atteint pas à ces degrés extrêmes, et sans être assez profonde pour supprimer la vie d'une portion de l'organisme, elle est suffisante pour provoquer des phénomènes réactionnels. Cet état irritatif se traduit dans certaines cellules par le gonflement et la karyokinèse, dans d'autres par les dégénérescences diverses, graisseuses, colloïdes, vitreuses, du côté des vaisseaux par l'exsudation et par la diapédèse. Grawitz et de Bary, puis Scheurlen, puis Christmas, puis Karlinsky ont constanté que la culture stérilisée du staphylococcus aureus est pyogène; mais, comme l'a reconnu Christmas, le pus ainsi produit n'est pas pyogène, et comme l'a indiqué Karlinsky, il est capable de se résorber. Deux substances différentes donnent a cette culture stérilisée son pouvoir pyogène: une diastase que Christmas rend inactive en la chauffant à 115°, une ptomaïne que Leber aisolée. D'autres diastases ont une action locale phlogogène, celle, par exemple qu'Arloing a signalée parmi les produits du microbe de la péripneumonie épizootique et qui provoque l'oedème inflammatoire. D'autre ptomaïnes aussi ont une action locale phlogogène: en effet Grawitz, puis Behring ont démontré que la cadavérine provoque la suppuration sans microbes. L'oedème et la suppuration résultant de l'exsudation et de la diapédèse sont l'expression d'actes réactionnels accomplis par les vaisseaux; mais la réaction vasculaire est-elle directe, résultant de l'action chimique immédiate des produits bactériens sur les vaisseaux? Je ne le crois pas. Dans le tissu où s'opèrent les phenomènes locaux de l'infection, il n'y a pas que les cellules ou les vaisseaux pour subir l'irritation que provoquent les substances sécrétées par les microbes, il y a aussi les nerfs. L'irritation des filets nervenx provoque un réflexe qui se traduit, dans la région d'où est partie l'excitation, par une dilatation vasculaire active qui place les

vaisseaux dans la situation étudiée par Conheim comme étant le stade préalable de la diapédèse: la colonne des globules rouges au centre, la zone claire du plasma entre les globules rouges et la paroi vasculaire, et dans cette zône claire les leucocytes qui gagnent la surface interne du vaisseau, s'y appliquent, s'y étalent et s'insinuent entre les endothéliums.

La diapédèse est le résultat d'une dilatation vasculaire active qui se produit dans la région où est encore circonscrite l'infection; et cette dilatation est l'effet d'un réflexe sollicité par l'irritation des nerfs decette même région mis au contact des produits bacteriens.

Dans les cas où la maladie infectieuse se généralise d'emblée sans s'accompagner de lésion locale au point d'introduction, c'est-à-dire sans que l'agent infectieux provoque la diapédèse, faut il supposer que les choses se passent de la sorte parce que les microbes qui causent ces maladies ne sécrètent pas de matières capables de produire l'irritation locale, et qu'ils font l'infection générale parce qu'ils sont incapables de faire la lésion locale? C'est possible; mais j'affirme que ce ne peut être quel'exception. Je n'en veux qu'une seule preuve: les agents pathogènes qui provoquent l'infection générale d'emblée sans lésion locale, n'amènent plus l'infection générale, si on les atténue, mais produisent alors une lésion locale. Je ne suppose pas que l'atténuation les dote d'une fonction sécrétoire nouvelle qui les rendrait capables d'exercer une action irritante locale. La régle c'ést que les microbes de cette sorte sécrètent des matières irritantes mais qu'ils sécrètent aussi une matière qui empêche la diapédèse de seffectuer.

Sécrétions bactériennes qui empêchent la diapédèse.

J'ai mis deux ans à établir la réalité des substances qui s'opposent à la diapédèse et indirectement au phagocytisme.

Ayant appris que les matières sécrétées par les microbes, prises en bloc, ont une action vaccinante, j'avais imaginé qu'on obtiendrait plus vite l'immunité et qu'on hàterait la guérison en injectant dès le début de la maladie une dose notable de produits bactériens. Le résultat de l'expérience a trompé mon attente. Ces matières qui quatre jours après l'injection, empêchent le microbe de produire la maladie, ont une action toute différente quand on les introduit dans le corps de l'animal au moment même de l'inoculation. Elles rendent la maladie plus rapide et plus grave; elles la rendent possible alors qu'elle n'aurait pas du se développer soit en raison de l'exiguité de la dose de virus inoculé, soit en raison de l'état réfractaire de l'animal. Elles triomphent en effet de l'immunité, de l'immunité naturelle aussi bien que de l'immunité acquise.

Cette aggravation de la maladie, ce renforcement apparent de la virulence causés par l'injection actuelle des produits d'un microbe, je les ai constatés d'abord avec le bacille pyocyanique; Courmont les a observés avec un bacille qui produit chez la vache une pseudo-tuberculose, Roger les a vérifiés avec le bacille du charbon symptomatique et le prodigiosus, Monti avec le proteus et quelques autres saprophytes. Je les ai vus encore avec trois pathogènes, la bactéridie charbonneuse, le staphylococcus aureus, le bacille du choléra des poules.

En même temps qu'elle aggrave la maladie ou suspend l'immunité l'injection des produits d'un microbe empêche la diapédèse et secondairement le phagocytisme que provoque naturellement ce microbe. Je l'ai démontré en suivant heure par heure, à l'aide de cellules capillaires placées sous la peau, l'activité avec laquelle se faisait la sortie des leucocytes et l'englobement des microbes chez les animaux inoculés dont les uns recevaient la culture stérilisée, les autres n'étaient pas injectés avec ce liquide. En injectant les produits de la bactéridie charbonneuse, du bacille pyocyanique, du staphylococcus aureus, du bacille du choléra des poules, j'ai supprimé la diapédèse et le phagocytisme que provoquent ces microbes quand on les inocule à des animaux vaccinés ou à des animaux naturellement réfractaires. Par l'inoculation des produits solubles de la bactéridie virulente, j'ai empêché le phagocytisme que détermine chez les animaux non réfractaires l'inoculation du charbon atténué. Par l'injection des produits solubles d'un microbe pathogène j'ai rendu impossible la diapédèse et le phagocytisme que provoque l'inoculation d'autres microbes, que ces derniers ne soient nullement pathogènes, ou qu'ils soient des pathogènes atténués ou qu'ils soient des virulents que j'inoculais à des animaux doués de l'immunité naturelle ou acquise. Ce que l'examen microscopique démontrait dans tous ces cas, éclatait en quelque sorte dans une expérience très-saisissante. L'inoculation du bacille pyocyanique au lapin, animal peu réfractaire, donne l'infection générale sans lésion locale. Charrin a vu que chez le cobaye animal plus réfractaire, la même inoculation ne provoque pas l'infection générale, mais amène au lieu inoculé, le développement d'une gomme qui s'ulcère et s'élimine lentement. Chez le lapin vacciné l'inoculation qui ne produit plus l'infection générale, m'a permis de reproduire la même lésion locale que chez le cobaye. Si j'inocule au cobaye ou au lapin vacciné le bacille pyocyanique, en même temps que j'injecte à ces animaux les produits solubles de ce bacille, je produis chez tous deux l'infection générale, mais je ne vois plus se développer la lésion locale qui n'est que l'expression grossière de la diapédèse.

Supposerez-vous que cet arrêt de la diapédèse est du, non à l'action des produits bactériens sur l'animal, mais à un effet empêchant qu'ils exerceraient sur le micrebe inoculé, effet empêchant qui réduirait celle de ses sécrétions dans l'action irritante produit la diapédèse? Dans ce cas l'obstacle à la diapédèse devrait être surtout marqué quand l'injection est faite dans le foyer même de l'inoculation; or j'ai constaté que cette action n'est guère plus manifeste dans ce cas que lorsqu'on fait l'injection souscutanée dans un point du corps très-éloigné de la région inoculée; un effet incomparablement plus énergique est obtenu quand l'introduction des produits bactériens est faite par voie intraveineuse. Une autre expérience de mon laboratoire est encore confirmative de ma manière de voir. Il n'y a pas que les bactéries, il n'y a pas que les produits bactériens qui, par irritation locale, fassent naître la transsudation et la diapédèse. Elles sont sollicitées également par divers agents physiques et par d'innombrables substances chimiques. Si le gonflement inflammatoire que provoque infailliblement l'une de ces substances fait défaut quand on injecte à l'animal les produits d'un microbe pathogène, il faudra bien admettre

que les produits bactérieus empêchent la diapédèse par une action générale sur l'organisme animal. L'expérience a été conçue et exécutée par Charrin et Gamaleïa. Chez deux lapins, une des oreilles est frottée pendant le même temps, avec la même quantité d'huile de croton; à l'un des deux on injecte dans les veines 10 cc de culture stérilisée du bacille pyocyanique. Au bout de quatre heures, l'oreille du lapin qui n'a pas reçu les produits solubles est rouge, chaude, considérablement épaissie, son épiderme se soulève en phlyctènes. L'oreille frottée du lapin injecté est absolument saine, la vascularisation n'y est pas plus apparente que sur l'oreille du côté opposé. L'action inhibitoire de l'injection s'épuise au bout de six à huit heures et si on ne renouvelle pas les injections, l'inflammation est simplement retardée; elle fait absolument défaut si, pendant deux jours, on répète la même injection trois ou quatre fois dans les vingt-quatre heures.

Il restait à établir sur quelle portion de l'organisme agissent ces matières qui s'opposent à la diapédèse. Sur les lucocytes, sur les vaisseaux ou sur l'appareil nerveux vasomoteur? Deux expériences de Charrin et Gley répondent à cette question.

Chez un lapin curarisé on excite le bout central du nerf dépresseur, la pression artérielle tombe brusquement par le fait de la dilatation de tous les vaisseaux; la pression redevient normale quelques instants après la cessation de l'excitation. On injecte alors dans les veines de l'animal 10 cc de culture pyocyanique stérilisée, et immédiatement après, on excite de nouveau le bout central du nerf dépresseur; l'abaissement de la pression sanguine est nul ou insignifiant; le centre vaso-dilatateur ne répond plus à l'excitation, il est paralysé.

Chez un autre lapin curarisé, on excite le bout central du nerf auriculo-cervical d'un côté, l'oreille du même côté rougit immédiatement, tous les vaisseaux se dilatent. On injecte alors dans les veines 10 cc de culture stérilisée du bacille pyocyanique, et on excite de nouveau le bout central du nerf auriculo-cervical: la dilatation vasculaire ne se produit plus.

Je puis donc dire maintenant que les microbes pathogènes ou ceux d'entre eux sur lesquels a porté mon étude, sécrètent une substance qui paralyse le centre vaso-dilatateur et que, même s'ils fabriquent des substances capables de produire une irritation locale, la paralysie vaso-dilatatrice qu'ils provoquent empêche les phénomènes inflammatoires de se produire dans la partie lésée, et spécialement la dilatation vasculaire, l'exsudation et la diapédèse. De cette façon, les microbes sont soustraits à l'une des causes de destruction, le phagocytisme, et peuvent se développer, pulluler et sécréter en liberté.

On comprend maintenant comment les perturbations nerveuses, le froid, les commotions physiques ou morales, la fatigue, les veilles, le chagrin deviennent si souvent l'occasion du développement ou de l'aggragation d'une maladie infectieuse en amoindrissant l'action du centre vaso-dilatateur, en rendant plus difficile la diapédèse et par conséquent le phagocytisme. J'ai étudié expérimentalement le mode d'action de ces causes banales aux quelles on attribue légitimement tant de maladies qui sont pourtant des maladies infectieuses. Des lapins vaccinés reçoivent sous la peau la culture pyocyanique dans des cellules capillaires, les uns sont immobilisés en vue de produire la réfrigération

spontanée, les autres sont laissés en liberté. Les cellules extraites à des intervalles réguliers chez les animaux des deux séries montrent chez ceux qu'on a laissés libres une abondante migration de leucocytes; chez les animaux refroidis, au contraire, la diapédèse est sensiblement moins intense, les leucocytes renfermant des bacilles sont plus rares. C'est de cette façon, sans doute, que le surmenage, comme l'ont vu Charrin et Roger rend l'infection plus rapide et plus grave et supprime l'immunité.

On comprend aussi comment Roger a pu voir l'injection des produits du bacillus prodigiosus rendre possible chez le lapin, animal réfractaire, le développement du charbon symptomatique; comment Monti a pu penser que les produits du proteus vulgaris exaltent la virulence du streptocoque de l'érysipèle ou du pneumocoque. On explique enfin ces faits depuis longtemps établis par la clinique, montrant qu'une première infection favorise l'apparition d'infections secondaires, signalant l'envahissement des articulations par le streptocoque à la suite d'infections causées dans les amygdales, le vagin, le colon, par d'autres microbes. On se rend compte enfin du rôle que jouent les fermentations intestinales ou les émanations qui se dégagent de foyers putrides, dans la genèse de certaines maladies infectieuses et en particulier des inflammations suppuratives.

Tous ces faits deviennent intelligibles quand on sait que les microbes pathogènes, et même certains saprophytes sécrètent des substances qui paralysant le centre vaso-dilatateur, rendent plus dificile la diapédèse et, par suite, le phagocytisme.

L'action de ces substances est presque immédiate; dès qu'elles sont dans le sang, leur effet devient manifeste; mais il cesse rapidement si de nouvelles quantités de ces matières ne remplacent pas celles qui s'éliminent ou se détruisent.

### Sécrétions bactériennes vaccinantes.

En face de ces matières nuisibles, je puis signaler, parmi les produits bactériens, des substances utiles à l'organisme animal infecté: Je veux parler de ce qu'on a appelé les matièrs vaccinantes. Je ne retracerai pas, une fois de plus, l'historique de cette question. C'est à Washington, au dernier Congrès médical international qu'elle est entrée enfin dans la phase expérimentale par les travaux de Salmon et Smith sur le choléra des porcs. Un mois après, Charrin rendait la découverte plus complète et la démonstration définitive en vaccinant le lapin par la culture stérilisée du bacille pyocyanique. La liste des vaccins chimiques grossit chaque jour.

On crut d'abord que ces matières agissaient par contamination, que deposées dans l'organisme animal, elles y rendaient impossible, par leur présence, la vie du microbe qui les avait fabriquées. Je pense avoir rendu peu vraisemblable cette opinion quand j'ai établi que les matières vaccinantes s'éliminent par les urines. Charrin et A. Rüffer on fait voir qu'il faut quatorze jours pour que leur élimination soit complète, mais après ce temps, l'état d'immunité ne persiste pas moins. Quand on vaccine en injectant des cultures stérilisées, l'état réfractaire n'est obtenu que le quatrième jour après l'injection, alors qu'une très grande partie de la matière vaccinante est déjà éliminée; il est nul.

immédiatement après l'injection, quand cette matière est au maximum dans le corps de l'animal. L'action des matières vaccinantes qu'on ne constate pas quand elles sont présentes, qu'on constate quand elles sont absentes, n'est donc qu'une action indirecte. L'immunité est un effet secondaire de l'action de matières vaccinantes. Qu'elle soit produite par un vaccin chimique ou par un virus vivant, l'immunité je l'ai démontré, résulte dans le premier cas, comme dans le second, de l'état bactéricide des tissus et des humeurs, état qui est provoqué par le passage des substances vaccinantes à travers l'économie et qui se maintient après leur élimination. Or les humeurs ne sont que ce que les cellules les font. C'est dire que les cellules imprégnées, même passagèrement, par les matières vaccinantes élaborent et restent capables d'élaborer la matière d'une façon nouvelle, que leur type nutritif est changé définitivement. L'état bactéricide, condition statique de l'immunité acquise, est donc le résultat d'une modification permanente de la nutrition, provoquée par le passage de certains produits bactériens à travers l'organisme. Si ce résultat est durable, il se produit tardivement. J'ai établi que l'état bactéricide est nul au moment où on vient d'injecter les produits bactériens dans le sang, qu'il est douteux pendant les vingt quatre premières heures, nettement accusé au bout de quarante-huit heures, plus évident au bout de soixante-douze heures et de quatre-vingt-seize heures. C'est au bout de ce temps seulement que l'immunité est solidement établie.

Les matières vaccinantes sécrétées par les microbes pathogènes dans le corps des animaux infectés, comme elles le sont dans les cultures, produisent des effets expérimentalement démontrables seulement au bout de deux jours, et ces effets ne sont pratiquement utiles que le quatrième jour, mais ces matières se montrent présentes et agissantes pendant quatorze jours; quant à l'effet qu'elles ont une fois produit, il persiste d'une façon permanente. Quelle différence avec les matières qui s'opposent à la diapédèse! Dès qu'elles sont dans le sang, leur effet est manifeste; six ou huit heures après leur introduction il est nul.

Les matières vaccinantes ne sont ni toxiques ni pyrétogènes; ou du moins elles peuvent vacciner à des doses où elles ne produisent ni effet toxique ni fièvre, ce qui prouve, pour le dire en passant, que l'immunité acquise n'est pas la conséquence d'un état fébrile et qu'elle n'est pas d'avantage l'accontumance aux poisons bactériens.

### Quelques autres actions des produits bactériens.

D'autres produits bactériens sont mieux connus, d'autres ont moins d'importame, je ne les signalerai que sommairement.

La fièvre des maladies infectieuses est toxique; elle a été reproduite par Charrin et A. Rüffer un injectant des poisons bactériens. Elle est provoquée par des diastases et par des alcaloïdes; par des diastases comme celle qu'a étudiée Roussy, par des ptomaïnes telles que la mydaléine de Brieger.

D'autres substances sont des poisons, à proprement parler, les unes agissent de préférence sur le système nerveux, les autres modifient également le fonctionnement d'autres cellules et même leur nutrition. C'est à ces poisons qu'il faut attribuer, dans les maladies infectieuses, la céphalée, le délire, les convulsions, le coma, les troubles

sécrétoires, les dégénérescences musculaires ou viscérales. La plupart de ces poisons paraissent être des ptomaïnes, quelques-uns sont des diastases comme celle à laquelle Gamaleïa attribue la diarrhée que provoque l'injection des cultures stérilisées du vibrion cholérique.

Les expériences de Massart et Bordet tendent à faire admettre que les matières sécrétées par certains microbes mettent un jeu l'irritabilité des leucocytes de telle sorte que ces cellules cheminent dans le solutions de produits bactériens des parties plus diluées vers les parties plus saturées, ce qui amènerait les phagocytes au contact des microbes.

L'impossibilité de l'englobement de certains bactéries par les leucocytes a donné à penser qu'elles sécrétaient une matière stupéfiante pour les leucocytes.

Il y a enfin des matières bactériennes qui tuent les leucocytes dont les cadavres sont les cellules du pus; et ces matières, comme je l'ai dejà dil, sont les unes des alcaloïdes, les autres des diastases.

Est-ce tout? je suis loin de le prétendre; j'ai même tendance à penser que certains microbes sécrètent des diastases qui, comme celle du jequerity ou comme la papaïne, facilitent le développement de l'infection générale sans empêcher la diapédèse.

Il ne me reste plus qu'à conclure, à grouper dans une synthèse, les faits qui se dégagent de cette analyse.

## Théorie de l'infection.

Une bactérie virulente est introduite par effraction dans nos tissus, ou l'un de ces microbes pathogènes qui habitent nos cavités, trompant, à la faveur d'une perturbation nerveuse, la surveillance des cellules lymphatiques, passe dans nos humeurs; la maladie n'a pas encore commencé pour cela. L'agent pathogène tombe dans un milieu plus ou moins favorable à son développement. Si nos humeurs sont très-bactéricides, il ne se fait pas de végétation, pas de multiplication, partant pas de maladie. Si nos humeurs sont favorables au microbe, le développement est immédiat. Si elles sont modérément microbicides, il y a une première phase de dégénérescence pendant la quelle un certain nombre des bactéries peuvent disparaître, mais pendant laquelle aussi les diastases sécrétées modifient la matière dans la zône envahie, l'adaptent aux besoins du microbe, comme la diastase de la levure qui transforme en glycose fermentescible la saccharose et la lactose. Alors le développement de l'agent pathogène s'effectue.

Que ce développement ait été immédiat ou qu'il arrive seulement après cette phase de dégénérescence, la maladie a commencé.

A partie de ce moment le végétal pullule et sécrète, et la masse de ses produits de sécrétion est proportionnelle à son nombre et aussi à l'intensité de sa vie. Ces poisons peuvent faire des détériorations locales par altération chimique du tissu envahi. Ils sont aussi absorbés et provoquent les accidents pyrétiques, nerveux et dystrophiques qui varient suivant la nature des produits absorbés, c'est à dire suivant l'espèce du microbe qui les sécrète. Ces phénomènes locaux et généraux de l'infection apparaissent à l'instant précis où le nombre des

microbes fait que la masse des produits bactériens n'est plus une quantité négligeable.

Ainsi en continuant à pulluler, le microbe pousse l'intoxication jusqu'à la mort, malgré les efforts que fait l'organisme pour reculer cette échéance, en éliminant les poisons par les reins, en les transformant dans le foie, en les brûlant dans le sang ou dans les tissus: à moins que l'organisme dirige contre la vie des microbes les deux moyens de défense par lesquels il peut agir sur eux: le phagocytisme qui les détruit, l'état bactéricide qui modère et arrête leur pullulation, qui restreint et supprime leurs sécrétions. De ces deux moyens, l'un, l'état bactéricide n'est qu'une arme d'emprunt qui n'est donnée à l'organisme que par le microbe; il n'apparaît d'ailleurs que tardivement. L'autre, le phagocytisme appartient en propre à l'organisme, mais suppose la diapédèse qui pour s'effectuer exige une sollicitation du microbe. Si cette sollicitation manque, si l'action irritative locale est nulle, l'infection générale d'emblée peut amener la mort avec une rapidité presque foudroyante. Sauf ce cas, le phagocytisme est un moyen de défense, le seul pendant les deux ou trois premiers jours. Dans les infections bénignes, il peut, à lui seul, produire certaines guérisons.

Mais beaucoup de microbes ont le moyen d'empêcher l'effort phagocytaire d'aboutir; ce sont ceux dont les sécrétions paralysent le centre vaso-dilatateur; ce sont aussi peut-être ceux qui par d'autres produits paralysent les leucocytes. Ces sécrétions font le danger de certains microbes, plus encore que les sécrétions pyrétogènes ou vénéneuses. En face de ces microbes, l'organisme est désarmé ou ne dispose que de moyens palliatifs.

Mais heureusement, pendant que la bactérie virulente verse dans les tissus et dans le sang ces substances délétères dont la présence se traduit immédiatement par de graves perturbations, elle sécrète aussi une autre substance qui pendant plusieurs jours ne va se révéler par aucun phénomène appréciable, mais qui pénètre les cellules, change leur nutrition et les incite à élaborer la matière suivant un type nouveau: l'état bactéricide s'établit. A ce moment précis, la maladie a atteint son acmé, elle n'a plus qu'à décroître. Dans les humeurs modifiées la pullulation se ralentit, le microbe s'atténue. Les poisons vont être livrés au sang en quantité décroissante et les émonctoires vont suffire à leur élimination. Mais surtout le poison qui paralyse le centre vaso-dilatateur arrive aussi en moindre quantité, la diapédèse jusque là entravée, se produit et le phagocytisme désormais possible s'accomplit sans obstacle sur des bactéries déjà atténuées et achève leur destruction commencée par l'état bactéricide.

Dans cette conception de la maladie infectieuse, il y a une première période où les microbes en paralysant le centre vaso-dilatateur font que l'infection et l'intoxication vont graduellement croissantes. Pendant ce temps ils préparent la seconde période où l'état bactéricide atténue le microbe, diminue ses sécrétions toxiques et l'oblige enfin à laisser s'accomplir le phagocytisme qui termine le drame.

Dans la maladie infectieuse, les matières bactériennes nuisibles agissent d'emblée, les matières utiles agissent tardivement. Mais l'effet nuisible cesse rapidement tandis que l'effet utile dure longtemps.

### Théorie de la vaccination.

La guérison est la première manifestation de l'immunité. Les matières vaccinantes ont rendu possible la guérison en produisant l'état bactéricide, l'effet utile qui dure longtemps. C'est en effet cet état bactéricide qui constitue la vaccination ou l'immunité acquise. Le microbe qui a produit la première maladie, s'il est de nouveau introduit dans les tissus y trouvera un terrain singulièrement modifié, beaucoup plus défavorable. Son développement y sera plus difficile et peut-être impossible. Mais tout ne se borne pas à cela. Inoculez le même virus fort à un animal sain et à un animal vacciné, il ne provoquera pas de diapédèse chez l'animal sain; il en provoquera une abondante chez le vacciné. Charrin nous a donné l'explication de ce fait, elle complète la théorie de la vaccination. La bactérie virulente se développe chez le vacciné, elle se développe mal, donne une végétation grêle et ses sécrétions sont amoindries. Elle est capable de produire encore une irritation locale qui sollicite la diapédèse, elle ne sécrète plus en quantité suffisante la matière qui s'oppose à la diapédèse. Le phagocytisme s'exécute donc en toute liberté. Les choses se passent après l'inoculation chez le vacciné de la même manière que j'ai indiquée pour la fin de la maladie évoluant pour la première fois.

L'inoculation d'un virus fort chez un vacciné n'est autre chose que l'inoculation d'un virus atténué. Seulement l'atténuation au lieu d'être faite au préalable dans le laboratoire se fait dans les tissus du vacciné. Charrin et Gamaleïa nous ont montré que cette atténuation est complètement effectuée en quarante minutes.

Nous sommes loin des conceptions d'après lesquelles l'état du vacciné n'était que l'énergie acquise par les leucocytes pendant un premier combat ou que l'accoutumance aux poisons bactériens, une sorte de mithridatisation. Quand on vaccine avec les produits solubles et non avec les microbes, les leucocytes ne subissent et ne livrent aucun combat, et cependant ils accomplissent désormais leur rôle de phagocytes. Quand on injecte à un animal sain et à un vacciné les produits solubles du microbe qui a vacciné l'un des deux il faut exactement la même dose pour tuer les deux animaux. Ne parlons donc plus d'entraînement des leucocytes et d'accoutumance des cellules nerveuses aux poisons bactériens: c'est pure rhétorique.

### Définition des virus et des vaccins.

Un virus est un microbe pour lequel les humeurs d'un animal envisagées au point de vue de leur composition sont un milieu habitable, et qui de plus possède les moyens de lutter, souvent avec avantage, contre les procédés de destruction dont dispose l'organisme animal. Le plus puissant des moyens de défense de ce microbe c'est la propriété qu'il possède de sécréter des matières qui s'opposent au phagocytisme.

Le vaccin est un virus qui a la propriété de sécréter des matières qui modifient lentement et d'une façon durable la nutrition, au point de créer l'état bactéricide, et qu'on amène par des artifices d'éducation à perdre quelques unes de ses sécrétions nuisibles, en particulier celle qui empêche la diapédèse, tout en gardant ses sécrétions vaccinantes.

## Conception de l'immunité naturelle.

La théorie de l'immunité acquise n'est pas applicable à l'immunité naturelle car, par une circonstance paradoxale, l'état bactéricide manque souvent chez les espèces qui possèdent l'immunité et d'autres qui ont la réceptivité ont des humeurs bactéricides.

Chez l'animal doué de l'immunité naturelle, le virus fort provoque, comme chez le vacciné, la diapédèse et le phagocytisme. Ce n'est pas parce que le virus s'atténue comme chez le vacciné; c'est je suppose, parce que le système nerveux de cet animal réfractaire est moins sensible au poison qui empèche la diapédèse, que le système nerveux des espèces qui ont la réceptivité. Mais cette différence n'est pas essentielle, elle n'est qu' affaire de degré et il suffit pour forcer l'immunité naturelle, pour produire l'infection générale et pour empêcher la diapédèse, d'augmenter, comme je l'ai fait, la dose des produits bactériens. Une expérience de Roger est instructive à ce point de vue. Chez un lapin, animal réfractaire, il inocule dans la chambre antérieure, le bacille du charbon symptomatique. Dans ce milieu dépourvu de leucocytes, le végétal se développe, ce qui prouve que les humeurs n'étaient pas bactéricides. A ce moment il fait une seconde inoculation à la cuisse: la tumeur crépitante s'y développe et l'infection générale se produit. Dans cette expérience, la culture dans la chambre antérieure a jeté dans la circulation assez de matières pour empêcher la diapédèse, et l'infection s'est produite comme quand on inocule, chez cet animal, le même microbe en l'accompagnant d'une grande quantité de ses produits.

Messieurs, j'ai terminé. Le système que je vous soumets n'est sans doute pas exempt d'hypothèses, mais pour les points essentiels, il repose, je crois, sur des faits expérimentalement démontrés.

Imprimerie de L. Schumacher à Berlin.